

LE TRAITEMENT BIOLOGIQUE DES MALADIES INFLAMMATOIRES À MÉDIATION IMMUNE

Le cas de la dermatologie et de la rhumatologie

CH. VON FRENCKELL (1), A. HENNO (2), M. DE LA BRASSINNE (3), M. G. MALAISE (4)

RÉSUMÉ : La physiopathologie et le traitement de maladies *a priori* bien différentes comme la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrite psoriasique et le psoriasis cutané ont été révolutionnés par la découverte de mécanismes effecteurs communs impliquant le TNF- α et par l'utilisation de thérapies ciblées, les anticorps anti-TNF- α . Dix années d'expérience et de recherche clinique ont permis à des centaines de patients de bénéficier de traitements novateurs bien avant leur commercialisation. Parallèlement, s'est développée une politique de métrologie venant de la recherche clinique médicamenteuse et qui profite maintenant au patient de tous les jours. Enfin, la recherche clinique médicamenteuse a aussi généré des recherches dérivées permettant à l'hôpital universitaire de remplir correctement ses missions spécifiques.

MOTS-CLÉS : Maladies inflammatoires à médiation immune - Traitements ciblés - Anticorps anti-TNF- α - Recherche clinique médicamenteuse

BIOLOGICAL THERAPY OF INFLAMMATORY DISEASES

SUMMARY : The pathophysiology and the treatment of diseases with clinical presentation so different as rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris have been revolutionized by the discovery of common pro-inflammatory effector mechanisms involving TNF- α and by the use of targeted therapies, the anti-TNF- α antibodies. In the past 10 years, our experience has helped several hundreds of patients who were treated with novel drugs, years before they became routinely available. In parallel tools of metrology were developed that can now be applied to the routine patient. Lastly, clinical research on these new drugs has also generated derived research works allowing the university hospital to satisfactorily fulfil its specific missions.

KEYWORDS : Immune mediated inflammatory diseases - Targeted therapies - anti-TNF- α antibodies - Drug clinical research

INTRODUCTION

Il y a des maladies emblématiques, on dirait maintenant paradigmatiques qui, à elles seules, caractérisent une discipline : le psoriasis en dermatologie, la maladie de Crohn (MC) en gastroentérologie, la polyarthrite rhumatoïde (PR) en rhumatologie. Elles s'enseignent à des moments bien différents dans le cursus médical centré sur l'organe. Pourtant, ces maladies inflammatoires à médiation immune, d'où l'acronyme anglais IMID («Immune Mediated Inflammatory Diseases») fréquemment utilisé, ne pourraient avoir comme principale différence que l'organe dans lequel elles s'expriment : la peau, l'intestin, l'articulation. Car, les progrès récents dans la connaissance de leur physiopathologie ont révélé d'étranges similitudes, du moins au niveau des mécanismes inflammatoires effecteurs responsables des dégâts matriciels. Si la base génétique semble bien distincte, la mise en place des mécanismes d'inflammation chronique emprunte un chemin commun impliquant le facteur de nécrose des tumeurs, le fameux TNF- α . Sa présence en grande quantité dans le foyer inflammatoire stimule la production de métalloprotéinases par les cellules fibroblastiques constitutives de l'organe, ainsi que, par ailleurs, l'augmentation de consommation de glucose par les différentes cellules du foyer inflammatoire. Cette dernière propriété,

nous l'utilisons ici au CHU de Liège pour réaliser des tomographies à émissions de positons qui, couplées à un scanner, nous permettent de mesurer l'activité fonctionnelle du foyer inflammatoire dans une enveloppe anatomique précise. La figure 1 illustre une acquisition au niveau de plaques de psoriasis (Fig. 1A) et d'un pannus synovial rhumatoïde (Fig. 1B). Au sein d'une même discipline, il ne paraissait pas non plus acquis que des maladies de présentation si différente comme la PR, la spondylarthrite ankylosante (SA) ou la polyarthrite psoriasique en rhumatologie, ou la MC et la rectocolite ulcérohémmorragique (RCUH) en gastroentérologie puissent aussi avoir des mécanismes physiopathologiques communs au point d'envisager une stratégie thérapeutique ciblée identique.

DÉCOUVERTE DU TNF- α

LES THÉRAPIES CIBLÉES ANTI-TNF- α

Le TNF- α , cytokine de 17 kDa, nait en 1984 du travail fantastique d'un jeune chercheur Bharat B. Aggarwal qui publie sa découverte dans le Journal of Biological Chemistry (1). En 1985, Beutler et Cerami identifient et isolent la cachectine et publient leur découverte dans le Journal of Experimental Medicine (2). Ils démontrent aussi, dans Nature en 1985 (3), que cachectine et TNF- α ne font qu'un. En 1985 toujours, Beutler et coll. démontrent l'existence de récepteurs de haute affinité pour le TNF- α par une analyse classique de Scatchard (4). Les bases étaient jetées pour permettre une identification du rôle physiopathologique du TNF- α dans le remodelage de la matrice extracellulaire

(1) Assistant, (4) Chef de Service, Professeur ordinaire ULg, Service de Rhumatologie, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Aspirant FNRS, (3) Chef de Service, Chargé de cours ULg, Service de Dermatologie, CHU Sart Tilman, Liège.



Figure 1 A. Plaques de psoriasis

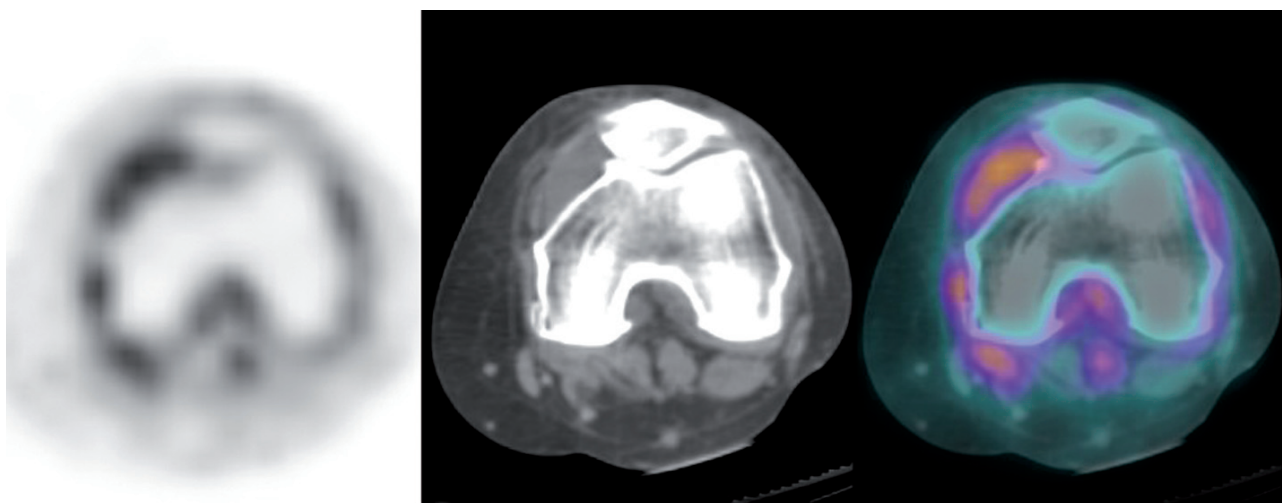


Figure 1 B. Pannus synovial rhumatoïde du genou.

Tomographie à émission de positons au fluorodésoxyglucose et tomodensitométrie simultanée d'une main psoriasique (1 A) et d'un genou rhumatoïde (1 B) : image nucléaire (gauche), radiologique (centre) et fusion (droite) (nous remercions le Dr N. Witvrouw et le Pr R. Hustinx du service de Médecine nucléaire du CHU de Liège pour la réalisation de ces images).

(5). Cytokine hiérarchique, le TNF- α stimule la production d'autres cytokines pro-inflammatoires ainsi que des métalloprotéases, stimule la maturation des cellules inflammatoires ainsi que leur migration en favorisant l'expression des molécules d'adhésion. Parallèlement à la découverte des propriétés du TNF- α , apparurent les travaux étudiant les conséquences de son inhibition par utilisation directe d'anticorps monoclonaux anti-TNF- α ou par application du concept de «récepteur» dans des modèles *in vitro*, dans des modèles animaux, puis chez l'homme. Les premiers anticorps monoclonaux utilisables chez l'humain furent chimériques comme l'infliximab, premier anticorps monoclonal commercialisé sous le nom de Remicade®. Puis, les progrès de la biologie moléculaire permirent une humanisation de plus en plus poussée aboutissant à la fabrication d'une molécule purement humaine comme l'adalimumab commercialisé sous le nom d'Humira®. Se terminent par «mab», les anticorps monoclonaux et par «cept» les récepteurs ou ligands fusionnés avec une immunoglobuline. Le premier d'entre eux fut le lenercept (sTNF-RI), qui a été abandonné en raison de problèmes de fabrication. L'etanercept (sTNF-

RII) est le chef de file historique des récepteurs. La première publication concernant l'utilisation clinique de l'infliximab date de décembre 1993 (6). Elle émane d'une équipe dirigée par Maini et Feldmann de l'Institut Kennedy pour la Rhumatologie à Londres et qui allait révolutionner la discipline. La première étude concernant l'utilisation de l'etanercept viendra 4 ans plus tard, en 1997 (7). Fin 1997, nous débutons les premières études européennes avec l'etanercept et, en octobre 1998, les premières études européennes avec l'adalimumab.

LA RECHERCHE CLINIQUE MÉDICAMENTEUSE AU CHU AVEC LES ANTI-TNF- α

Depuis mars 1998, plus de 300 patients souffrant de PR, de polyarthrite psoriasique ou de SA, une soixantaine souffrant de psoriasis cutané et près de 80 malades souffrant de MC allaient bénéficier de ces traitements novateurs, des années avant leur mise sur le marché. Ce type d'activité de recherche clinique est intéressante à plus d'un point. Le patient bénéficie de traitements nouveaux avec une surveillance optimale. En effet, les normes d'activités doivent répondre

TABLEAU 1. INDICES MÉTROLOGIQUES USUELS (LISTE NON EXHAUSTIVE)

Type	Acronyme	Définition	Maladie
Indices d'activité	DAS28 (8)	D isease A ctivity S core	PR
	ACR (9)	American Council of Rheumatology	PR
	BASDAI (9)	B ath A nkyl ^o sing S pondylitis D isease A ctivity I ndex	SA
	ASAS (10)	A Ssessment in A nkyl ^o sing S pondylitis	SA
	PASI (11)	P soriasis A rea and S everity I ndex	Psoriasis
	Harvey-Bradshaw (12)		Maladie de Crohn
Indices fonctionnels	EVA	Echelle Visuelle Analogique (de 0 à 10) (fatigue – douleur – perception du patient ou du médecin)	Tous
	HAQ (13)	H ealth A ssessment Q uestionnaire	PR
	BASFI (14)	B ath A nkyl ^o sing S pondylitis D isease F unctional I ndex	SA
Indice de mobilité	BASMI (15)	B ath A nkyl ^o sing S pondylitis D isease M etrology I ndex	SA
Indices d'évolutivité (réponse thérapeutique)	Variation du DAS (16)		PR
	Réponse ACR	ACR20 = amélioration de 20%, ACR 50 = de 50%, ...	PR
	Diminution du BASDAI (17)	Diminution d'au moins 50%	SA
	PsARC (18)	P soriasis A rthritis R esponse C riteria	ArPSO
	De nombreux autres sont en cours d'élaboration et de validation		
Critère biologique	CRP	Bien que 60 % des SA actives ont une CRP normale (19)	Tous
Indices structuraux (critères radiologiques)	Sharp-van der Heijde (20)	Score total Composante articulaire (pincement) Composante osseuse (érosions)	PR
	Sharp-van der Heijde (21)	Légèrement modifié	ArPSO
	BASRI (22)	B ath A nkyl ^o sing S pondylitis D isease R adiology I ndex	SA
	SASSS modifié (23)	S toke A nkyl ^o sing S pondylitis S pine S core	SA

PR: polyarthrite rhumatoïde; SA: spondylarthrite ankylosante; ArPso: arthrite psoriasique

aux «bonnes pratiques cliniques» («good clinical practice») et de nouveaux instruments de mesure sont systématiquement utilisés. C'est un progrès important pour le praticien, car il a en main des outils de mesure objective de l'activité de la maladie dans plusieurs dimensions non redondantes : clinique, biologique, fonctionnelle et structurale. L'association optimale d'un certain nombre de ces paramètres permet de bâtir des scores d'activités complexes qui quantifient l'activité globale des maladies ou la réponse thérapeutique (tableau I). Citons les scores DAS28 («Disease Activity Score») (8) et ACR («American College of Rheumatology») (9a) pour mesurer l'activité globale de la PR, les scores BASDAI («Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index») (9b) et ASAS («ASsessment in Ankylosis Spondylitis») (10) pour mesurer l'activité globale de la SA, le score PASI («Psoriasis Area and Severity Index») (11) pour mesurer l'étendue et l'activité du psoriasis cutané, l'index de Harvey-Bradshaw (12) pour mesurer l'activité de la MC. Les scores fonctionnels sont repré-

sentés par les classiques échelles visuelles analogiques (0-10 cm) portant sur des items variés (fatigue, douleur, perception de l'évolutivité de la maladie par le patient ou par le médecin), par le HAQ («Health Assessment Questionnaire») (13) dans la PR, le BASFI («Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index») (14) dans la SA. L'étude des mobilités, particulièrement importante dans la SA, se fait par la détermination du score BASMI («Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index») (15). Une quantification de la réponse thérapeutique sera évaluée par la variation du DAS (16) dans la PR, par une réduction d'au moins 50% (17) du score BASDAI dans la SA, par le score PsARC (18) dans la polyarthrite psoriasique, par une réduction du score de Harvey-Bradshaw (12) dans la MC. Plusieurs indices métrologiques de réponse thérapeutique dans différentes maladies inflammatoires chroniques sont toujours en cours d'élaboration ou de validation. L'évolutivité biologique de toutes ces affections se fait par le suivi des taux sériques de CRP bien que près de 60% des patients

souffrant de SA active aient une CRP normale (19). L'évolution structurale pourra s'étudier par la réalisation de scores radiologiques dits de Sharp-van der Heijde (20) dans la PR, avec une composante articulaire (score de pincement articulaire) et osseuse (score d'érosion). Ce score légèrement modifié est validé pour la polyarthrite psoriasique (21). L'évolution radiologique de la SA se fait par le calcul du BASRI («Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index») (22) ou mieux du SASSS («Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score») modifié (23). Partant du principe que ce qui ne peut être mesuré ne peut être géré, le médecin, et indirectement le patient, ont maintenant en main des outils objectifs qui leur permettent de prendre ensemble, et en toute connaissance de cause, des décisions portant sur le choix d'instaurer un traitement, de l'adapter, de le modifier ou encore de l'arrêter. C'est que les nouvelles thérapies ciblées dans les maladies inflammatoires chroniques sont chères (de 10 à 15.000 € par an et par patient) et ne peuvent encore prétendre être des traitements curatifs mais suspensifs, ce qui impose leur maintien pendant des mois et des années. Le coût direct est donc considérable. La mise à disposition de ces outils permet aussi de comprendre que l'objectif final n'est pas tant la maîtrise de l'inflammation que l'arrêt des dégâts structuraux, car le handicap fonctionnel suit ce dernier paramètre (24). Les travaux les plus récents montrent que l'association methotrexate-anti-TNF- α s'accompagne d'un arrêt, voire d'une variation négative du score de Sharp-van der Heijde, ce qui signifie que l'on obtient un arrêt, voire une inversion du potentiel destructif de la PR, une donnée jusqu'ici inédite. Et cela est vrai tant pour l'infliximab (25, 26) et l'etanercept (27, 28) que pour l'adalimumab (29). Mieux! Le blocage de la progression radiologique s'observe même chez les patients que l'on considère comme mauvais répondeurs sur une base clinique ou biologique. Cela a été démontré chez des patients appartenant à l'étude ATTRACT (30) ou à l'étude ASPIRE (31) pour l'infliximab, chez des patients appartenant à l'étude TEMPO (32) pour l'etanercept et chez des patients appartenant à l'étude PREMIER (33) pour l'adalimumab dans la PR. Un arrêt de la progression radiologique est également observé dans la polyarthrite psoriasique sous infliximab (21, 34), sous etanercept (35) et sous adalimumab (36). Ces outils permettent aussi d'objectiver clairement le fait que le bénéfice à obtenir dans le blocage de la destruction structurale sera d'autant plus important que le traitement sera instauré précocement. Clairement, le pourcentage de satisfaction du critère ACR20,

ACR50, ACR70 est en moyenne respectivement 1,5, 2 et 3 fois plus élevé dans l'étude ASPIRE (26) que dans l'étude ATTRACT (37), la première se caractérisant par des patients souffrant de PR depuis 6 mois et la seconde depuis 8,4 ans en moyenne. Le maintien d'un statut fonctionnel correct s'avère être un facteur clé dans l'aptitude qu'a le patient à garder une capacité de travail et, dès lors, un emploi. Or 63% des patients souffrant de PR rencontrent des problèmes d'aptitude au travail dès la première année de la maladie comme l'a montré l'analyse du registre suédois TIRA (38). Si l'on accepte que les coûts indirects sont 2,3 fois plus élevés que les coûts directs dans la première année d'évolution d'une PR (38), on se réjouira de la démonstration que l'utilisation d'un anti-TNF- α s'accompagne d'une réduction de la perte d'emploi temporaire ou définitif. Cela est vrai pour l'infliximab dans la PR (39), la SA (40) et la polyarthrite psoriasique (41), la MC (42) et la RCUH (43). C'est aussi le cas pour l'etanercept (44) dans la PR et dans le psoriasis (45). C'est enfin aussi le cas pour l'adalimumab (46) dans la PR. D'autres études sont en cours de réalisation. Dans ces conditions, le coût des traitements biologiques peut s'envisager d'une manière différente.

Nos activités de recherche clinique ont apporté une contribution significative à plusieurs protocoles internationaux, ce qui nous a valu d'être co-auteurs de plusieurs publications de valeur (27, 47, 48, 49, 50). D'autres molécules anti-TNF- α sont actuellement en cours d'investigation dans notre service (tableau II) : citons le certolizumab pegol (CDP-870) (Cimzia®) qui est un anticorps monoclonal humanisé composé d'un bras Fab d'IgG1 couplé à deux molécules de polyéthylène glycol et le golimumab qui est une IgG1 humaine anti-TNF- α .

LES ÉTUDES DÉRIVÉES

Le travail de type «bonne pratique clinique» avec l'aide d'infirmier(e)s de recherche et d'associé(e)s de recherche clinique permet aussi d'obtenir des groupes de patients qui sont particulièrement homogènes pour certaines caractéristiques épidémiologiques ou d'activités de la maladie. Dès lors, ces cohortes et la constitution de sérothèques ou d'autres banques de données peuvent être mises à profit pour mener à bien des études dérivées en recherche clinique ou fondamentale. Ainsi, des chercheurs gravitant dans l'orbite des médecins cliniciens, à savoir biochimistes, biologistes, licenciés en science biomédicale, ceux que nous appelons au CHU les AHS (Attachés hospitaliers scientifiques),

TABLEAU II. TRAITEMENTS BIOLOGIQUES ÉTUDIÉS OU EN COURS D'ÉTUDE DANS LES SERVICES DE DERMATOLOGIE ET DE RHUMATOLOGIE

NATURE	NOM DCI	NOM CODE	NOM COMMERCIAL	TYPE	CIBLE	ÉTUDE DANS
Anti-TNF- α	Infliximab	cA2	Remicade	IgG1	TNF- α soluble et membranaire	PR, SA, arthrite psoriasique, psoriasis cutané, MC, RCUH
	Certolizumab pegol	CDP-870	Cimzia	IgG1 Fab	TNF- α soluble et membranaire	PR, psoriasis cutané, MC
	Adalimumab	D2E7	Humira	IgG1	TNF- α soluble et membranaire	PR, SA, Arthrite psoriasique, psoriasis cutané, MC
	Golimumab	CNT0148		IgG1		PR, arthrite psoriasique
	Etanercept	sTNF-R75-IgG	Enbrel	IgG1	TNF- α et TNF- β (lymphotoxine- α)	PR, SA, arthrite psoriasique, psoriasis cutané
Anti-IL-1 β		AMG108 ACZ885		IgG1 IgG1	IL-1 β IL-1 β	PR PR
Anti-T	Efalizumab	U1124	Raptiva	IgG1	CD11a (sous unité avec le CD18 du LFA1); bloque la réaction LFA1 (du lymphocyte T) avec ICAM-1 (de la cellule endothéliale ou du kératinocyte)	Psoriasis
	Abatacept	BMS871867	Orencia	CTL-A4-IgG1	CD80-CD86 [bloque la costimulation CD80/86 (de la cellule présentatrice d'antigène) avec le CD28 (de la cellule T)]	PR
	Alefacept	BG 9273	Amevive	LFA3-IgG1	CD2 [bloque la réaction CD48 (LFA3) (porté par les CPA) et CD2 (des lymphocytes T et particulièrement des mémoires CD45R0)]	Psoriasis cutané
Anti-B	Rituximab	IDECC2D8	Mabthera	IgG1	CD20	PR
	Atacicept	TACI-Fc5		TACI-IgG1	BLyS	PR
	Belimumab	LYMPHOSTAT-B		IgG1	BLyS	PR, LED
Anti-récepteurs	Epratuzumab	AMG 412		IgG1	CD22	LED
		BG9924		IgG1	Récepteur pour la lymphotoxine bêta	PR
	Tolicizumab	SKZ	Actemra	IgG1	Récepteur de l'IL-6 (gp130)	PR

PR : polyarthrite rhumatoïde ; SA : spondylarthrite ankylosante ; MC : maladie de Crohn ; RCUH : rectocolite ulcérohémmorragique ; LED : lupus érythémateux disséminé.

et les médecins universitaires eux-mêmes développent de nouveaux axes de recherche tant diagnostiques que pronostiques. Citons l'utilité de l'échographie à haute définition ou de la tomographie à émission de positons dans le diagnostic des synovites rhumatoïdes et leur réponse aux traitements biologiques ciblés comme les anti-TNF- α (51, 52, 53), l'identification de biomarqueurs protéiques par spectrométrie de masse de type SELDI-TOFF dans la PR, dans la polyarthrite psoriasique et dans la MC et autres RCUH (54, 55), le rôle des anti-TNF- α sur le métabolisme osseux des patients souffrant de MC (56). D'autres applications plus spécifiquement gastroentérologiques sont décrites dans un autre article de ce supplément (voir J. Belaiche et al. *Les thérapies innovantes au CHU dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)*).

ET EN DEHORS DES ANTI-TNF- α ?

Le tableau II résume les différentes molécules biologiques qui ont été étudiées ou qui sont en cours d'investigation. Elles ciblent d'autres molécules, ou d'autres structures de type récepteurs ou ligands conduisant généralement à l'inactivation de la cellule porteuse, ou bloquent l'interaction intercellulaire favorisant la migration ou l'activation d'une cascade pro-inflammatoire. Citons deux anticorps anti-IL-1 β , AMG108 ou ACZ885 dans l'indication de la PR. Parmi les molécules anti-lymphocytes T, citons l'efalizumab (Raptiva®) qui agit en bloquant l'interaction CD11a-ICAM-1 et l'alefacept (Amevive®) qui agit en bloquant l'interaction CD2-CD48, étudiés dans le psoriasis cutané, ou encore l'abatacept (Orencia®) qui agit en bloquant l'interaction CD28-CD80/86 étudié dans la PR. Parmi les molécules anti-lymphocytes B, citons le rituximab (Mabthera®), molécule anti-CD20 étudiée dans la PR, l'épratuzumab, molécule anti-CD22 étudiée dans le lupus érythémateux disséminé (LED), l'atacept (TACI-Fc5), molécule anti-BLys («B Lymphocyte Stimulator») étudiée dans la PR et dans le LED. Enfin, des molécules anti-récepteur comme le tolicizumab (Actemra®), anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL-6 (gp130) et le BG9924, anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de la lymphotoxine bêta, tous deux étudiés dans l'indication PR. Trois autres «zumab» comme le spilizumab (anti-CD2, Medi-507), le daclizumab (anti-CD25, Zenaprax®) et le basiliximab (anti-CD25, Simulect®) ont également été testés dans l'indication psoriasis à une plus petite échelle (57).

CONCLUSIONS

La clinique alimente la recherche clinique médicamenteuse, cette dernière permet de développer de nouveaux axes de recherche clinique ou fondamentale et les découvertes subséquentes améliorent la prise en charge de nos patients. Ce n'est donc pas une simple prestation de service. C'est une dynamique avec la mise en place d'une politique de type «gagnant-gagnant» bénéfique pour les 4 partenaires : l'industrie, le médecin clinicien, le chercheur médecin ou non et, enfin et surtout, le patient. Ce type d'activité procure, par ailleurs, un emploi hautement qualifié à plus de 20 personnes pour le département de Médecine. La structure mobile et flexible doit pouvoir s'adapter aux défis de la mondialisation qui touche aussi férocelement la recherche médicamenteuse avec un déplacement du centre de gravité de plus en plus vers l'Est et les pays émergents. Fort heureusement, nos équipes se caractérisent toujours par une qualité supérieure consciencieusement entretenue, ce qui demande une adaptation sans cesse renouvelée face à l'informatisation des procédures et des formations. De plus, et cela n'est pas le moindre des paradoxes, la recherche clinique universitaire permet aussi au patient belge de pouvoir bénéficier rapidement des traitements les plus novateurs, alors que la politique de remboursement des autorités de Santé publique nous place désormais dans le peloton de queue européen pour l'accès aux thérapies innovantes. Enfin, la rigueur méthodologique requise contractuellement dans la réalisation des études cliniques ne manque pas de rejaillir sur les soins de routine dans un contexte d'une qualité jamais suffisante.

REMERCIEMENTS

Nos vifs remerciements vont aux Drs B. André, E. Deflandre, J.P. Hauzeur, C. Hauwaert, A.M. Jeugmans, M.J. Kaiser, M.P. Lecart, J.C. Libon, C. Lust, L. Marx, A. Rausin, C. Ribbens, à nos infirmier(e)s et Attachés de recherche clinique N. Chapelier, F. Fache, M. Leroy, E. Mailleux, à nos Attachés hospitaliers scientifiques D. de Seny, B. Relic, ainsi qu'à notre gestionnaire de projets A. Volders pour leur dévouement et leur collaboration fructueuse indispensables à la réussite de ces études.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aggarwal BB, Kohr WJ, Hass PE, et al. — Human tumor necrosis factor. Production, purification, and characterization. *J Biol Chem*, 1985, **260**, 2345-2354.

2. Beutler B, Mahoney J, Le Trang N, et al.— Purification of cachectin, a lipoprotein lipase-suppressing hormone secreted by endotoxin-induced RAW 264.7 cells. *J Exp Med*, 1985, **161**, 984-995.
3. Beutler B, Greenwald D, Hulmes JD, et al.— Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature*, 1985, **316**, 552-554.
4. Beutler B, Mahoney J, Le Trang N, et al.— Purification of cachectin, a lipoprotein lipase-suppressing hormone secreted by endotoxin-induced RAW 264.7 cells. *J Exp Med*, 1985, **161**, 984-995.
5. Dayer JM, Beutler B, Cerami A.— Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. *J Exp Med*, 1985, **162**, 2163-2168.
6. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al.— Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum*, 1993, **36**, 1681-1690.
7. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al.— Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med*, 1997, **337**, 141-147.
8. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, et al.— Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1995, **38**, 44-48.
- 9a. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al.— American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1995, **38**, 727-735.
- 9b. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al.— A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*, 1994, **21**, 2286-2291.
10. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, et al.— Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 2001, **44**, 1876-1886.
11. Fredriksson T, Pettersson U.— Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*, 1978, **157**, 238-244.
12. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al.— A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*, 2000, **6**, 8-15.
13. Siegert CE, Vleming LJ, Vandenbroucke JP, et al.— Measurement of disability in Dutch rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*, 1984, **3**, 305-309.
14. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al.— A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*, 1994, **21**, 2281-2285.
15. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, et al.— Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol*, 1994, **21**, 1694-1698.
16. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, et al.— Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum*, 1996, **39**, 34-40.
17. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al.— Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2006, **54**, 2136-2146.
18. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, et al.— Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*, 1996, **39**, 2013-2020.
19. Ribbens C, Martin y Porras M, Franchimont N, et al.— Increased matrix metalloproteinase-3 serum levels in rheumatic diseases: relationship with synovitis and steroid treatment. *Ann Rheum Dis*, 2002, **61**, 161-166.
20. van der Heijde D.— How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol*, 2000, **27**, 261-263.
21. Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, et al.— The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT) : results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis*, 2006, **65**, 1038-1043.
22. MacKay K, Mack C, Brophy S, et al.— The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum*, 1998, **41**, 2263-2270.
23. Wanders AJ, Landewe RB, Spoorenberg A, et al.— What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum*, 2004, **50**, 2622-2632.
24. Kirwan JR.— Conceptual issues in scoring radiographic progression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1999, **26**, 720-725.
25. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al.— Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum*, 2004, **50**, 1051-1065.
26. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al.— Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2004, **50**, 3432-3443.
27. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al.— Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, **363**, 675-681.
28. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al.— Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum*, 2006, **54**, 1063-1074.
29. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al.— Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum*, 2004, **50**, 1400-1411.
30. Smolen JS, Han C, Bala M, et al.— Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum*, 2005, **52**, 1020-1030.

31. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, et al.— Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum*, 2006, **54**, 702-710.
32. Landewe R, van der Heijde D, Klareskog L, et al.— Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept plus methotrexate: results from the trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes. *Arthritis Rheum*, 2006, **54**, 3119-3125.
33. Emery P, Genovese M, Van Vollenhoven R, et al.— Less progression of joint erosion (JE) and joint space narrowing (JSN) with adalimumab plus MTX vs MTX monotherapy at all levels of clinical response : subanalysis of PREMIER. *Ann Rheum Dis*, 2007, **66**, 169.
34. van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, et al.— Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum*, 2007, **56**, 2698-2707.
35. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al.— Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*, 2004, **50**, 2264-2272.
36. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2005, **52**, 3279-3289.
37. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al.— Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 1594-1602.
38. Hallert E, Husberg M, Jonsson D, et al.— Rheumatoid arthritis is already expensive during the first year of the disease (the Swedish TIRA project). *Rheumatology*, 2004, **43**, 1374-1382.
39. Smolen JS, Han C, van der Heijde D, et al.— Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2006, **54**, 716-722.
40. van der Heijde D, Han C, DeVlam K, et al.— Infliximab improves productivity and reduces workday loss in patients with ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2006, **55**, 569-574.
41. Kavanaugh A, Antoni C, Mease P, et al.— Effect of infliximab therapy on employment, time lost from work, and productivity in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, 2006, **33**, 2254-2259.
42. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al.— Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol*, 2004, **99**, 91-96.
43. Reinisch W, Sandborn WJ, Bala M, et al.— Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, **13**, 1135-1140.
44. Yelin E, Trupin L, Katz P, et al.— Association between etanercept use and employment outcomes among patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2003, **48**, 3046-3054.
45. Kimball AB, Jackson JM, Sobell JM, et al.— Reductions in healthcare resource utilization in psoriatic arthritis patients receiving etanercept therapy: results from the educate trial. *J Drugs Dermatol*, 2007, **6**, 299-306.
46. Bejarano V, Quinn MA, Conaghan PG, et al.— Improved work stability and reduced job loss with adalimumab plus methotrexate in early rheumatoid arthritis : result of the prevention of work disability (PROWD) study. *Ann Rheum Dis*, 2007, **66**, 176.
47. van de Putte LB, Rau R, Breedveld FC, et al.— Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis*, 2003, **62**, 1168-1177.
48. van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, et al.— Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis*, 2004, **63**, 508-516.
49. Klareskog L, Gaubitz M, Rodriguez-Valverde V, et al.— A long-term, open-label trial of the safety and efficacy of etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis not treated with other disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*, 2006, **65**, 1578-1584.
50. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, et al.— Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis*, 2007, **66**, 732-739.
51. Ribbens C, Andre B, Marcelis S, et al.— Rheumatoid hand joint synovitis: gray-scale and power Doppler US quantifications following anti-tumor necrosis factor-alpha treatment: pilot study. *Radiology*, 2003, **229**, 562-569.
52. Beckers C, Ribbens C, Andre B, et al.— Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis with (18)F-FDG PET. *J Nucl Med*, 2004, **45**, 956-964.
53. Beckers C, Jeukens X, Ribbens C, et al.— (18)F-FDG PET imaging of rheumatoid knee synovitis correlates with dynamic magnetic resonance and sonographic assessments as well as with the serum level of metalloproteinase-3. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006, **33**, 275-280.
54. Geurts P, Fillet M, de Seny D, et al.— Proteomic mass spectra classification using decision tree based ensemble methods. *Bioinformatics*, 2005, **21**, 3138-3145.
55. de Seny D, Fillet M, Meuwis MA, et al.— Discovery of new rheumatoid arthritis biomarkers using the surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry ProteinChip approach. *Arthritis Rheum*, 2005, **52**, 3801-3812.
56. Franchimont N, Putzeys V, Collette J, et al.— Rapid improvement of bone metabolism after infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, **20**, 607-614.
57. Rausin A, Henno A, de la Brassine M.— Biological agents in the treatment of psoriasis. *G Ital Dermatol Venereol*, 2005, **140**, 557-560.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. M. Malaise, Chef de Service, Service de Rhumatologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.